

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-264722

(43)Date of publication of application : 29.10.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/365
// A61K 35/78
C07D307/93

(21)Application number : 01-083907

(71)Applicant : TSUMURA & CO

(22)Date of filing : 04.04.1989

(72)Inventor : IKEGAWA TETSUO
IKEGAWA NOBUO
OOKUMA AKIHIRO

(54) ANTICANCER AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an anticancer agent containing tagitinin C as an active ingredient and having low toxicity, high safeness and excellent anticancer action.

CONSTITUTION: Tagitinin C extracted from the leaf of Tithonia diversifolia is added as an active ingredient and as necessary blended with a conventional formulation ingredient and formulated according to ordinary method to provide the aimed agent. The agent can be prepared in the form of an oral medicine such as tablet, capsule, granule, fine granule or inhalant or parenteral medicine such as injection or suppository. The agent is administered orally in an amount of 10mg-3g/day.adult, divided several times or parenterally in an amount of 1-500mg/day.adult based on the weight of tagitinin C.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-264722

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 31/365
// A 61 K 35/78
C 07 D 307/93

識別記号

ADU

Z

庁内整理番号

7475-4C
8413-4C
7822-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)10月29日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 抗癌剤

⑯ 特 願 平1-83907

⑰ 出 願 平1(1989)4月4日

⑱ 発 明 者 池 川 哲 郎 千葉県千葉市幕張西1-13-2

⑲ 発 明 者 池 川 信 夫 東京都武蔵野市吉祥寺東町2-21-5

⑳ 発 明 者 大 熊 哲 汪 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内

㉑ 出 願 人 株 式 会 社 ツ ム ラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

明 細 書

1. 発明の名称

抗癌剤

2. 特許請求の範囲

タギチニンCを有効成分とする抗癌剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明はタギチニンCを有効成分とする抗癌剤に関するものである。

[従来の技術および課題]

現在抗癌剤として臨床に使用されている薬物は、シクロフォスファミドに代表されるアルキル化剤、メソトレキセートに代表される葉酸拮抗物質、6-メルカプトプリンに代表されるプリン拮抗物質、フルオロウラシルに代表されるピリミジン拮抗物質、その他抗腫瘍性抗生物質、植物アルカロイド、菌体成分、白金錯体等が挙げられる。しかしこれらの薬剤は、それぞれの副作用、投与形態、投与方法等の点で一長一短があり、癌の治療に対し満足すべき薬剤は開発されてはいない。そこで副作

用が少なく、制癌作用の強い理想的な薬剤の開発が望まれていた。

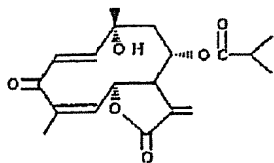
[課題を解決するための手段]

本発明者等は種々の植物の抗癌作用について研究を行っており、アフリカ産の薬用植物である *Gutenbergia cordifolia* から抗癌作用を有するイドメイン(idomein)およびグーテンベルギン(*gutenbergin*)を単離し、開示している(特許公開昭和63年270673号)。

今回、さらに鋭意検討を行った結果、*Tithonia diversifolia* に含有されるセスキテルペン化合物であるタギチニンCに優れた抗癌作用を見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、タギチニンCを有効成分とする抗癌剤である。

タギチニンCの構造は以下に示す通りである。



また、タギチニンCはその構造は公知である
(Nabin C. Baruah, Ram P. Madhusudanan, and
Goparakrishna Thyagarajan, J. Org. Chem., 43,
1831(1979))が、抗癌作用を有することは従来全
く知られていなかったことである。

タギチニンCは、例えば次のようにして得るこ
とができる。

すなわち、*Tilthonia diversifolia*の葉を乾燥
させ、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン等の
有機溶媒を用いて少なくとも1回抽出を行う。

抽出液を減圧下で濃縮を行い、抽出エキスを
得る。この抽出エキスをシリカゲル等を担体に用い
たカラムクロマトグラフィーに1回またはそれ以
上付すことによって、目的とするタギチニンCを
得ることができる。

のそれと一致した。

次にタギチニンCが制癌作用を示し、抗癌剤と
して有用であることについて実験例を挙げて説明
する。

実験例1

タギチニンCを100 μ lのメタノールに溶解し、
10%牛胎児血清(FBS)含有のRPMI-1640培地
で継代培養されている子宮頸癌細胞Hela-S3を
1 \times 10⁵個/ μ lになるように0.95 μ lを取り、
タギチニンCを溶解した溶液0.05 μ lを添加し
て均一になるようにした後、37 $^{\circ}$ Cで72時間培
養した。

培養後、無添加対照群と各濃度の試料添加群に
ついてメチレンブルー染色によって染色した後、
620nmで吸光度を測定し、50%細胞増殖阻止
濃度(IC₅₀)を求めた。

その結果、IC₅₀=0.52 γ / μ lであった。

実験例2

タギチニンCを100 μ lのメタノールに溶解し、
10%FBS含有のRPMI-1640培地で継代培養さ

抽出は室温でよいが、使用する溶媒の沸点以下
の温度まで加熱することによって行うのがより好
ましい。

カラムクロマトグラフィーを行うにあたっての
溶出溶媒は、クロロホルム、酢酸エチル、ヘキサ
ン、メタノール等の単独または適宜任意の割合で
混合した混合溶媒を用いる。

次にタギチニンCの製造の具体例を示す。

具体例1

*Tilthonia diversifolia*の葉50gを乾燥させ、
クロロホルム100 μ lを用いて50 $^{\circ}$ Cで3回抽出
し、抽出液を減圧下濃縮を行うことによって抽出
エキス1.7gを得た。この抽出エキス1.0gをシ
リカゲルを担体としたカラムクロマトグラフィー
(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=1:1)に
付し、目的成分を含む画分を減圧下濃縮すること
によって白色結晶200mgを得た。この白色結晶
の理化学的性質は文献(Nabin C. Baruah, Ram P.
Madhusudanan, and Goparakrishna Thyagarajan,
J. Org. Chem., 43, 1831(1979))記載のタギチニンC

れている白血病細胞L-5178Yを1 \times 10⁵個/ μ lに
なるように0.95 μ lを取り、タギチニンCを溶
解した溶液0.05 μ lを添加して均一になるよう
にした後、37 $^{\circ}$ Cで48時間培養した。

培養後、無添加対照群と各濃度の試料添加群に
ついてトリパンブルー染色によって染色した後、
検鏡してその生細胞数を算出し、IC₅₀を求めた。
その結果、IC₅₀=0.17 γ / μ lであった。

実験例3

タギチニンCを100 μ lのメタノールに溶解し、
10%FBS含有のRPMI-1640培地で継代培養さ
れている白血病細胞L-1210を1 \times 10⁵個/ μ lに
なるように0.95 μ lを取り、タギチニンCを溶解
した溶液0.05 μ lを添加して均一になるように
した後、37 $^{\circ}$ Cで48時間培養した。

培養後、無添加対照群と各濃度の試料添加群に
ついてトリパンブルー染色によって染色した後、
検鏡してその生細胞数を算出し、IC₅₀を求めた。
その結果、IC₅₀=0.24 γ / μ lであった。

実験例 4

6週令の雌性BDF₁マウスに白血病細胞

L-1210を 1×10^5 個腹腔内移植し、1日後から3日間連続してタギチニンCを腹腔内投与した。

投与液は10%DMSO溶液とし、タギチニンCを投与しないものを対照群とした。その結果、対照群の生存日数は8.3日($n=6$)であったのに対し、タギチニンCを10mg/kgで投与した群の生存日数は10.8日($n=6$)であり、対照群よりも明らかに延命した。

なお、実験例1~4において、タギチニンCの投与による副作用の発現は認められなかった。

以上のようにタギチニンCは優れた抗癌作用を有している。

また、ICR系雄性マウスを用いてタギチニンCの急性毒性試験を行ったところ、経口投与では2g/kgで死亡例はなく、腹腔内投与でのLD₅₀は150mg/kgであった。

すなわち、タギチニンCは優れた抗癌作用を有し、さらに毒性が低く安全性の高い薬物であるこ

剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪

酸が証明された。つまり、従来より求められていた抗癌剤として重大な役割を果たすと考えられる。

次に、タギチニンCの投与態および製剤化について説明する。

タギチニンCはそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でタギチニンCの重量として10mg~3gを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進

酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

極質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、タギチニンCは、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として1日1mg~500mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることがで

きる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等強化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより何等制限されるものではない。

実施例 2

①結晶セルロース	84.5g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、タギチニンC20mgが含まれており、成人1日10～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 1

①コーンスターチ	44g
②結晶セルロース	40g
③カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④経質無水ケイ酸	0.5g
⑤ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑥タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、タギチニンC20mgが含まれており、成人1日10～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 3

①結晶セルロース	49.5g
②10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液	35g
③カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑤タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねっ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、タギチニンC20mgが含まれており、成人1日10～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 4

① コーンスターチ	34.5g
② ステアリン酸マグネシウム	50g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 経質無水ケイ酸	0.5g
⑤ タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、タギチニンC 100mgが含有されており、成人1日2～5gを数回にわけて服用する。

実施例 5

① 結晶セルロース	55g
② 10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液	35g
③ タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねっ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、タギチニンC 100mgが含有されており、成人1日2～5gを数回にわけて服用する。

実施例 6

① コーンスターチ	89.5g
② 経質無水ケイ酸	0.5g
③ タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

このカプセル剤1カプセルには、タギチニンC

20mgが含有されており、成人1日10～25カプセルを数回にわけて服用する。

実施例 7

① 大豆油	5g
② 注射用蒸留水	89.5g
③ 大豆リン脂質	2.5g
④ グリセリン	2g
⑤ タギチニンC	1g
全量	100g

上記の処方に従って⑤を①および③に溶解し、これに②と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得た。

特許出願人 株式会社 ツムラ
代 表 者 津 村 昭

